

München, 1960.

Über den Einfluß von Megaphen
auf den Ablauf der histologischen Leberveränderungen
bei trächtigen und nicht trächtigen Ratten

Mohammed Moayer

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

ÜBER DEN EINFLUSS VON MEGAPHEN AUF
DEN ABLAUF DER HISTOLOGISCHEN LEBERVERÄNDERUNGEN
BEI TRÄCHTIGEN UND NICHT TRÄCHTIGEN RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Mohammed Moayer
aus
Rescht (Iran)

München 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. Hermann Eyer
Referent: Prof. Dr. Werner Bickenbach

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1960

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Versuchsanordnung	2
III. Ergebnisse	5
1. Befunde an nicht trächtigen Tieren	5
2. Befunde an trächtigen Tieren	8
IV. Besprechung der Ergebnisse	9
V. Zusammenfassung	11
VI. Literatur	12
Anhang (Abbildungen)	14
Lebenslauf	19



I. Einleitung und Fragestellung

Unter den verschiedenen Phenothiazin-Derivaten, die in fast allen Fachgebieten der Medizin eine weite Verbreitung gefunden haben, hat das Megaphen (BAYER), das Hydrochlorid von 7-Chlor-N-(3'-dimethylamino-propyl)-phenothiazin wegen seiner polyvalenten Wirkung eine besondere Bedeutung erlangt. In Frankreich ist die gleiche chemische Verbindung unter dem Namen "Largactil", in den USA unter der Bezeichnung "Thorazine" im Handel. Das Wort "Chlorpromazin" ist eine internationale Bezeichnung.

Die Literatur über das Megaphen und die verschiedenen anderen Phenothiazin-Abkömmlinge hat infolge des großen allgemeinen Interesses einen derartigen Umfang erreicht, daß ein Überblick und eine Stellungnahme zu den verschiedenen Veröffentlichungen kaum noch möglich erscheint. In der Monographie von KLEINSORGE und RÖSNER (1958) über "Die Phenothiazinderivate in der Medizin" ist die Weltliteratur bis zum Jahre 1958 weitgehend zusammengefaßt.

Entsprechend der vielseitigen klinischen Anwendung tauchen immer wieder neue allgemeine und spezielle Fragen zur Wirkung und Toxikologie der Phenothiazine auf. Da das Megaphen auch in der Gynäkologie und Geburtshilfe, insbesondere zur Geburtserleichterung und Behandlung von Schwangerschaftstoxikosen (Nephropathie, Eklampsie) häufig verwendet wird, soll in den folgenden Untersuchungen die Lebertverträglichkeit des Megaphens außerhalb und während der Schwangerschaft tierexperimentell untersucht werden. Die Frage wurde zuerst in der angelsächsischen Literatur diskutiert und zwar besonders unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Begünstigung ikterischer Zustände (GRYTTING, 1954; MAIER und RÜTTINGER, 1955; NARNETT, 1955; LEMIRE und MITCHELL, 1955; HIOB und HIPPIUS, 1955; LINDSAY und SKAHEN, 1956; MITCHELL und WILKINSON, 1956; STEIN und WRIGHT, 1956; WIRTH, 1954, 1956; u. a.).

Nach einer Sammelstatistik von DOUGHTY (1955) kam es bei 7599 Patienten, die in psychiatrischen Kliniken mit hohen Dosen von Megaphen behandelt wurden, in 1,4 % der Fälle zum Auftreten eines Ikterus. Über ähnliche Beobachtungen berichteten neuerdings auch SHAY und SIPLET (1957), ARIAS und ZAMCHECK (1957), HOLLISTER (1957), RODIN und ROBERTSON (1958), GEBHART und Mitarbeiter (1958), SCHOLZ und KRETZSCHMAR (1958) u. a. Die meisten Autoren betonen, daß die ikterischen Erscheinungen gutartig sind und nach Absetzen des Medikamentes reversibel verlaufen. Die Genese dieses "Megaphen-Ikterus" wird im allgemeinen durch allergische Reaktionen infolge einer individuellen Überempfindlichkeit gegen Phenothiazin-Derivate zu erklären versucht (LEHMANN

und HANRAHAN, 1954; SUSSMAN und SUMMER, 1955; u. a.). Die histologischen Befunde entsprechen bei der Mehrzahl der untersuchten Fälle dem Bild eines intrahepatischen Verschlukterus, also einer Gallestauung. Von verschiedenen Autoren wie COURVOISIER und Mitarbeiter (1953), BOARDMAN (1954), WHITFIELD (1955) u. a. wurden teilweise auch schwere Veränderungen des Leberparenchyms beschrieben.

Wir gingen daher bei unseren Untersuchungen von der Frage aus, welchen Einfluß Megaphen auf den Ablauf der histologischen Leberveränderungen bei trächtigen und nicht trächtigen Ratten haben kann.

II. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an 92 jungen weiblichen Albinoratten des gleichen Inzuchtstammes durchgeführt. Das Gewicht der Tiere betrug 150 - 200 g. Die Nahrung bestand aus Brot, Weizen, Karotten, Salat und Wasser. Die Versuchstiere wurden mindestens 4 Wochen lang vor Versuchsbeginn getrennt von den männlichen Tieren aufbewahrt und beobachtet.

76 Ratten der Gruppe A bis J dienten für die Megaphen-Untersuchungen an nicht trächtigen Tieren. 16 Albinoratten der Gruppe K bis N wurden eine Woche vor Versuchsbeginn etwa 8 Tage mit männlichen Tieren zusammengebracht. Diese Tiere dienten dazu, die Wirkung des Megaphens auf die Leber trächtiger Ratten zu beobachten. Während der Versuche selbst wurden die weiblichen Ratten wieder von den Böcken getrennt.

Zur Applikation des Megaphens wurde ausschließlich die intraperitoneale Injektion angewandt. Die Tiere wurden täglich in der Frühe gespritzt. Wir verwendeten zur Injektion das Megaphen "BAYER" in Ampullen zu 25 bzw. 50 mg. Der Inhalt dieser Ampullen wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß in 1 ccm Injektionslösung jeweils 1 mg Megaphen vorhanden war.

Unter Berücksichtigung der starken Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms wurden zur besseren Beurteilung der Rückbildungsvorgänge eventueller Leberschädigungen die Tiere zeitlich in verschiedenen Abständen getötet (dekapitiert). Die Zeitabstände zwischen der letzten Injektion und der Dekapitation schwankten zwischen 8 und 48 Stunden (vgl. Tabelle I und II). Die Dekapitation wurde durch Genickschlag und anschließende Durchtrennung der Halsorgane vorgenommen. Auf Narkotika haben wir verzichtet, um zusätzliche Schädigungen der Leber zu vermeiden.

Tabelle I

Zusammenstellung der Tages-Einzeldosis, der Behandlungsdauer und der Gesamt-Dosis der 76 nicht trächtigen, mit Megaphen behandelten Tiere.

Tiergruppe	Anzahl d. Tiere	Tages-Einzel- dosis i. mg	Behandlungsdauer in Tagen	Gesamt-Dosis in mg	Zeit zwischen letzter Injektion und Dekapi- tation in Stunden
A	3	1	14	14	24
B	3	2	14	28	24
C	10	1	5	5	24
D	10	2	5	10	48
E	10	3	5	15	48
F	10	1	8	18	24
		2	5		
G	10	3	8	31	48
		3			
H	10	3	13	39	24
J	10	2,5	15	37,5	24

Tabelle II

Zusammenstellung der Tages-Einzeldosis, der Behandlungsdauer und der Gesamt-Dosis der 16 trächtigen, mit Megaphen behandelten Tiere.

Tiergruppe	Anzahl d. Tiere	Tages-Einzeldosis in mg	Behandlungsdauer in Tagen	Gesamt-Dosis in mg	Zeit zwischen letzter Injektion und Dekapitation in Stunden
K	2	1,25	10	12,5	8
L	1	2,5	10	25	8
M	8	2,5	15	37,5	8
N	5	1,25	15	18,75	8

Die Sektion erfolgte sofort anschließend an die Dekapitation. Sämtliche Organe wurden makroskopisch genau untersucht. Nur in 3 Fällen waren leichte peritoneale Verwachsungen zu beobachten. In keinem einzigen Fall zeigte die Leber makroskopische Veränderungen. Die gesamte Leber mit ihren verschiedenen Leberlappen wurde in 10 %igem Formalin fixiert und nach ca. 48 Stunden der rechte Leberlappen in Paraffin eingebettet. Ein Teil des Lebergewebes wurde gefriergeschnitten. Die Schnittstärke betrug durchschnittlich 8 - 10 μ . Die Färbung erfolgte in typischer Weise mit Hämatoxylin-Eosin, mit Sudan III und mit der PAS-Reaktion nach McMANUS (1946) und HOTCHKISS (1948).

Aus den beiden Tabellen I und II können die genaueren Einzeldaten über die Dauer der Megaphenbehandlung, die verschiedenen Dosen und die Zeitspanne zwischen der letzten Injektion und der Dekapitation entnommen werden.

III. Ergebnisse

1. Befunde an nicht trächtigen Tieren

Gruppe A: 3 Tiere; Einzeldosis 1 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 14 Tage; Gesamtdosis 14 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Die verschiedenen histologischen Schnitte lassen keine wesentlichen morphologischen Veränderungen erkennen. An einigen Stellen etwas vermehrt Mitosen. Keine Leberzellnekrosen.

Gruppe B: 3 Tiere; Einzeldosis 2 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 14 Tage; Gesamtdosis 28 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

In einigen Schnitten findet sich das Bild der sogenannten trüben Schwellung der Leberzellen. Mitosen sind weniger zu finden als in den Präparaten der Gruppe A.

Gruppe C: 10 Tiere; Einzeldosis 1 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 5 Tage; Gesamtdosis 5 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Die Zahl der doppelkernigen Zellen ist hier erhöht. Die Struktur der Leberzellbalken ist zum Teil aufgelockert (siehe Abb. 1). Die PAS-positiven Substanzen scheinen stellenweise vermehrt. In einigen Bezirken des Leberläppchens zeigen die Zellen eine wabige Struktur, besonders in der Läppchenperipherie. Auch

die Zentralvenen sind stärker erweitert. Eine fettige Degeneration besteht nicht.

Gruppe D: 10 Tiere; Einzeldosis 2 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 5 Tage; Gesamtdosis 10 mg Megaphen; Dekapitation 48-Stunden nach der letzten Injektion.

Auch in den Leberschnittpräparaten dieser Tiere sind nur an einigen histologischen Schnitten leichte und kaum nennenswerte Veränderungen festzustellen. So finden sich vereinzelt Vakuolenbildungen und eine geringgradige trübe Schwellung. Die PAS-positiven Substanzen sind nicht vermehrt. Periportale Infiltrationen und Erweiterungen der Zentralvenen sind verschiedentlich zu beobachten. Im Vergleich zur Gruppe C sind die pathologischen Veränderungen geringer, obgleich die Einzeldosis als auch die Gesamtdosis des Megaphens doppelt so hoch ist.

Gruppe E: 10 Tiere; Einzeldosis 3 mg Megaphen täglich, Behandlungsdauer 5 Tage; Gesamtdosis 15 mg Megaphen; Dekapitation 48 Stunden nach der letzten Injektion.

Diese Tiergruppe erhielt eine stärkere Dosis als die letztere. Die histologischen Leberveränderungen sind hier etwas stärker ausgeprägt, doch auch nicht besonders auffällig. Vermutlich hat sich das Leberparenchym in den 48 Stunden, die zwischen der letzten Injektion und der Dekapitation lagen, genügend regenerieren können. Die trübe Schwellung der Leberepithelien ist gut zu erkennen. Auch die periportalen Infiltrationen sind ziemlich deutlich. Die PAS-positiven Substanzen haben im allgemeinen etwas zugenommen. In zahlreichen Zellen sind Vakuolenbildungen zu beobachten. Die vermehrten Mitosen lassen auf eine stärkere Regeneration des Leberparenchyms schließen.

Gruppe F: 10 Tiere; Einzeldosis 1 mg Megaphen täglich, Behandlungsdauer 8 Tage; anschließend 5 Tage lang Behandlung mit 2 mg Megaphen täglich; Gesamtdosis 18 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Auch hier sieht man in vielen Präparaten eine vakuolige Degeneration der Leberzellen und eine Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. Auffällig ist eine vermehrte fettige Degeneration. Diese feintropfige Verfettung betrifft in erster Linie die Läppchenperipherie. Wie die Abb. 2 erkennen läßt, sind aber auch in den intermediären und zentralen Läppchenabschnitten feine Fetttropfchen vorhanden. Die Verfettung ist in der Läppchenperipherie mehr großtropfig, in den zentralen Bereichen hingegen feintropfiger. Einige Zellen sind sogar gänzlich von Fett ausgefüllt.

Gruppe G: 10 Tiere; Einzeldosis 2 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 8 Tage, anschließend 5 Tage lang täglich 3 mg. Gesamtdosis 31 mg Megaphen. Dekapitation 48 Stunden nach der letzten Injektion.

Die histologischen Leberveränderungen dieser Tiere sind nicht viel anders als in der vorausgegangenen Gruppe F. Es findet sich wiederum eine fein- bis mitteltropfige Verfettung der Leberzellen (vgl. Abb. 3) und auch eine vakuolige Degeneration. Die Kupfferschen Sternzellen sind stark geschwollen und haben viel gespeichert. Die vermehrten Mitosen weisen auf eine verstärkte Regeneration hin. Obgleich die Tiere eine fast doppelt so große Dosis wie die in der Gruppe F erhalten haben, sind die histologischen Leberveränderungen nicht wesentlich stärker ausgeprägt. Diese Tatsache dürfte dadurch zu erklären sein, daß die Dekapitation diesmal erst 48 Stunden nach der letzten Injektion erfolgte, so daß sich das Leberparenchym in dieser Zeit besser regenerieren konnte.

Gruppe H: 10 Tiere; Einzeldosis 3 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 13 Tage; Gesamtdosis 39 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Die Leberzellen zeigen eine vakuolige Degeneration und wabige Struktur. Über das ganze Läppchen verteilt findet sich eine feintropfige Verfettung (siehe Abb. 4). Die Zellverbände sind stellenweise aufgelockert. Vereinzelte Zellen sind nekrotisch. Auffällige Schwellung der Kupfferschen Sternzellen mit starker Phagocytose.

Gruppe J: 10 Tiere; Einzeldosis 2,5 mg Megaphen täglich; Behandlungsdauer 15 Tage; Gesamtdosis 37,5 mg Megaphen; Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion.

In den histologischen Präparaten der Tiere dieser Gruppe ist die Balkenstruktur der Leberläppchen besser erhalten (vgl. Abb. 5). Die vakuolige und fettige Degeneration der Leberzellen ist etwa die gleiche wie bei den Tieren der Gruppe H. Die Kupfferschen Sternzellen zeigen eine ziemlich starke Schwellung und Phagocytose. Auffallend ist eine Vermehrung der PAS-positiven Substanzen im Läppchenzentrum.

2. Befunde an trächtigen Tieren

In den folgenden 4 Gruppen sollen die histologischen Leberveränderungen nach Megaphen-Behandlung trächtiger Ratten besprochen werden. Die weiblichen Ratten waren eine Woche lang vor Versuchsbeginn mit männlichen Tieren in einem Käfig zusammen, wurden aber dann während der Gravidität einzeln wie die nicht trächtigen Tiere behandelt. Entsprechend der Versuchsanordnung bestand also die Gravidität immer schon zu Beginn der Megaphenbehandlung. Zur Frage des Megaphen-Einflusses auf den Zyklus und die Fertilität der Ratte soll hier nicht näher Stellung genommen werden.

Gruppe K: 2 trächtige Tiere; Einzeldosis 1, 25 mg Megaphen täglich;
Behandlungsdauer 10 Tage; Gesamtdosis 12, 5 mg Megaphen;
Dekapitation 8 Stunden nach der letzten Injektion.

Bei beiden Tieren findet sich eine ziemlich starke diffuse Verfettung und vakuolige Degeneration der Leberzellen. Auch die zentralen Läppchenabschnitte sind zum Teil fettig degeneriert. Die histologischen Veränderungen der Leber unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der entsprechenden Vergleichsgruppe nicht trächtiger Tiere (Gruppe A). Die Kupfferschen Sternzellen sind allerdings stark geschwollen und haben viel gespeichert.

Gruppe L: 1 trächtiges Tier; Einzeldosis 2, 5 mg Megaphen täglich;
Behandlungsdauer 10 Tage; Gesamtdosis 25 mg Megaphen;
Dekapitation 8 Stunden nach der letzten Injektion.

An mehreren Stellen findet sich eine trübe Schwellung und feintropfige Verfettung der Leberepithelien. Die Kupfferschen Sternzellen sind mäßig geschwollen.

Gruppe M: 8 trächtige Tiere; Einzeldosis 2, 5 mg Megaphen;
Behandlungsdauer 15 Tage; Gesamtdosis 37, 5 mg Megaphen;
Dekapitation 8 Stunden nach der letzten Injektion.

Auffallend ist in diesen Präparaten eine stärkere Erweiterung und Blutfüllung der Zentralvenen. Auch sind die Leberkapillaren im Läppchenzentrum stark blutgefüllt (vgl. Abb. 6). Sehr deutlich ist in diesen Präparaten die vakuolige Degeneration der Leberzellen und die Schwellung der Kupfferschen Sternzellen zu erkennen (vgl. Abb. 7). Die Verfettung ist nicht so stark ausgeprägt. Insgesamt erscheinen die verschiedenen histologischen Leberveränderungen etwas stärker als in den Vergleichsgruppen der nicht trächtigen Tiere (Gruppe G und J).

Gruppe N: 5 trächtige Tiere; Einzeldosis 1, 25 mg Megaphen täglich;
 Behandlungsdauer 15 Tage; Gesamtdosis 18, 75 mg Megaphen;
 Dekapitation 8 Stunden nach der letzten Injektion.

In den verschiedenen Schnitten findet sich eine geringe vakuolige Degeneration und leichte feintropfige Verfettung der Leberzellen. Die PAS-positiven Substanzen sind nicht vermehrt. Insgesamt lassen sich keine stärkeren histologischen Veränderungen als in den Parallelgruppen der nicht trächtigen Tiere (z. B. Gruppe F) feststellen.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Wir gingen bei unseren Untersuchungen von der Frage aus, welchen Einfluß das Megaphen auf die Leber hat und wollten prüfen, ob der Ablauf der histologisch faßbaren Leberveränderungen unter der Megaphen-Behandlung bei trächtigen und nicht trächtigen Ratten unterschiedlich ist. Hierbei mußte sich die Wirkung des Megaphens - soweit diese überhaupt morphologisch faßbar ist - in den Veränderungen der Struktur des Leberparenchyms und der einzelnen Leberzellen kundtun.

So kann als erstes und wichtiges Ergebnis schon einmal festgehalten werden, daß bei einer durchschnittlichen Tages-Einzeldosis von 5 - 10 mg Megaphen pro kg Körpergewicht und einer Behandlungsdauer bis zu 15 Tagen kein einziges von den insgesamt 92 Versuchstieren infolge dieser Megaphen-Behandlung starb. Diese Tatsache läßt zunächst schon mal auf eine weitgehende Unschädlichkeit der Medikation schließen. In der Klinik werden im allgemeinen geringere Dosen von 1 - 2 mg Megaphen pro kg Körpergewicht verwendet.

Die histologischen Leberveränderungen waren ähnlich wie bei der durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Leber (KRONE, 1952) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Megaphen-Behandlung am besten zu erkennen, da das Leberparenchym sehr schnell regeneriert. Man kann daraus ersehen, daß die Leber auch unter der Megaphen-Behandlung ihre Regenerationsfähigkeit voll und ganz behalten hat. Als Maßstab für die Regeneration diente uns der Gehalt der Leberzellen an Ribosenukleotiden und Glykogen und besonders die Zahl der Mitosen und doppelkernigen Leberzellen.

Das auffallendste histologische Kennzeichen einer Leberschädigung war die fettige Degeneration. Es konnte meist eine feintropfige und diffuse, stellenweise aber auch eine großtropfige Verfettung der Leberzellen beobachtet werden. Diese Verfettung verläuft im allgemeinen parallel dem Grade der Zell-

schädigung. Je stärker die Leberzellen beschädigt sind, desto leichter tritt eine Verfettung ein. Inwieweit diese Verfettung als Folge einer Hypoxämie aufzufassen ist, die nach LUFT (1937) durch eine Herabsetzung der Fettverbrennung bei erhaltener Fettzufuhr zustande kommt, oder ob sie durch eine toxische Wirkung des Megaphens selbst bedingt ist, läßt sich nach unseren Untersuchungen nicht entscheiden. Da ja eine Gallestauung als Folge einer Megaphenwirkung auf die Leber häufiger beschrieben wurde (siehe oben), ist es auch denkbar, daß durch diese Gallestauung eine Hypoxämie und durch diese wiederum eine Verfettung der Leberzellen hervorgerufen wurde. Die Lokalisation der Verfettung betrifft teilweise das Läppchenzentrum, manchmal auch die Peripherie. Oftmals war die Verfettung aber auch fleckförmig, so daß neben den verfetteten Partien größere intakte Läppchenbezirke zu erkennen waren. Die Verfettung zeigte etwa das gleiche Ausmaß bei trächtigen wie bei nicht trächtigen Tieren. Auch war der Grad der Verfettung nicht immer abhängig von der Einzel- bzw. Gesamtdosis des Megaphens. Vermutlich handelt es sich hier um eine unterschiedliche Resistenz der einzelnen Tiere gegenüber dem Megaphen.

Auch der Glykogengehalt der Leber schwankte ebenso wie die Verfettung in ziemlich weiten Grenzen. Bei der Beschreibung unserer histologischen Befunde sprachen wir bisher nur von PAS-positiven Substanzen, weil mit dieser histochemischen Methode nicht nur das Glykogen, sondern auch alle glykogenähnlichen Substanzen (z. B. Mucopolysaccharide) miterfaßt werden können. Durch Amylase-Behandlung der histologischen Schnitte kann der reine Gehalt an Glykogen leicht bestimmt werden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen fanden wir in fast allen histologischen Präparaten einen weitgehend normalen Glykogengehalt. Soweit unsere histologischen und histochemischen Untersuchungen Rückschlüsse auf die Leberfunktion zulassen, können wir vermuten, daß der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber durch Megaphen praktisch kaum beeinflußt wird.

Leberzellnekrosen waren nur ganz vereinzelt zu beobachten und kamen bei trächtigen und nicht trächtigen Tieren gleich häufig vor. Ebenso war auch die vakuolige Degeneration der Leberzellen nach Megaphenbehandlung während und außerhalb der Gravidität etwa gleich stark ausgeprägt.

Entsprechend der eingangs gestellten Frage kommen wir somit zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:

1. Bei einer Dosierung von 10 - 15 mg Megaphen pro kg Körpergewicht täglich über eine Dauer bis zu 15 Tagen tritt bei Albinoratten lediglich ein vermehrtes Schlafbedürfnis, doch keine Mortalität auf.
2. Die histologischen Veränderungen des Leberparenchyms wie Verfettung und Vakuolisierung sind relativ gering und sehr schnell und vollständig rückbildungs-

fähig. Die Regenerationsfähigkeit der Leber wird durch Megaphen nicht beeinflußt.

3. Auch der Glykogengehalt der Rattenleber ist unabhängig von der Megaphen-Dosierung.

4. Der Einfluß des Megaphens auf den Ablauf der verschiedenen histologischen und histochemischen Leberveränderungen ist bei trächtigen und nicht trächtigen Tieren gleich. Die Leber wird demnach während der Gravidität durch eine Megaphen-Medikation nicht stärker belastet als außerhalb der Schwangerschaft. Die Schwangerschaften der 16 Tiere verliefen ungestört.

Nach diesem Ergebnis kann dem Megaphen bei der üblichen klinischen Dosierung keine nachteilige Wirkung auf die Leber während der Schwangerschaft zugeschrieben werden.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über vergleichende histologische und histochemische Untersuchungen der Leber bei 16 trächtigen und 76 nicht trächtigen Albinoratten unter Megaphen-Behandlung berichtet.

Bei einer durchschnittlichen Dosierung von 10 - 15 mg Megaphen pro kg Körpergewicht täglich über eine Dauer bis zu 15 Tagen ist kein einziges Tier gestorben. Die Ratten zeigten lediglich ein vermehrtes Schlafbedürfnis.

Der Einfluß des Megaphens auf den Ablauf der verschiedenen histologischen Leberveränderungen ist während und außerhalb der Gravidität etwa gleich. Die histologischen Veränderungen, die vorwiegend in einer Verfettung und vakuoligen Degeneration der Leberzellen bestehen, sind relativ gering und sehr schnell und vollständig rückbildungsfähig. Die Regenerationsfähigkeit der Leber wird auch während der Schwangerschaft durch Megaphen nicht beeinflußt.

VI. Literatur

- ARIAS, I.M. and N. ZAMCHECK
Amer. J. Gastroenterol. 28, 371 (1957)
- BOARDMAN, R.H. Brit. Med. J. 1954/I, 579. Zitiert nach KLEIN-
SORGE, H. und K. RÖSNER: Die Phenothiazin-
derivate in der Medizin. VEB Gustav Fischer,
Jena 1958
- COURVOISIER, S.; J. FOURNEL; R. DUCROT; M. KOLSKY et P. KOETSCHET
Arch. internat. pharmacodyn. therap. 92, 305 (1953)
- DOUGHTY, R. The incidence of jaundice associated with Thorazine
therapy. Philadelphia: Smith, Kline & French
Laboratory Publ. Aug. 1955
- GEBHART, W.F.; R.A. VAN OMMEN; L.J. McCORMACK and Ch.H. BROWN
Arch. internat. Med. 101, 1085 (1958)
- GRYTTING, G. Nordisk Med. 52, 1699 (1954)
- HIOB, J. und H. HIPPIUS
Med. Klin. 50, 1746 (1955)
Ärztl. Wschr. 1955, 924
- HOLLISTER, L.E. Amer. J. Med. 23, 870 (1957)
- HOTCHKISS, R.D. Arch. Biochem. 16, 131 (1948)
- KLEINSORGE, H. und K. RÖSNER
Die Phenothiazinderivate in der Medizin.
VEB Gustav Fischer, Jena 1958
- KRONE, H.A. Internat. Z. Vitaminforsch. 24, 12 (1952)
- LEHMANN, H.E. Nervenarzt 25, 322 (1954)
- LEHMANN, H.E. and G.E. HANRAHAN
Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago) 71, 227 (1954)
- LEMIRE, R.E. and R.A. MITCHELL
Arch. internat. Med. 95, 840 (1955)
- LINDSAY, St. and R. SKAHEN
Arch. Path. (Chicago) 61, 84 (1956)

- LUFT, U.C. Beitr. path. Anat. 98, 323 (1937). Zit. nach KRONE, H. A.: Internat. Z. Vitaminforsch. 24, 12 (1952)
- MAIER, G. und J.R. RÜTTINGER
Schweiz. med. Wschr. 85, 445 (1955)
- McMANUS, J.F.A. Nature 158, 202 (1946)
- MITCHELL, N. and Ch. WILKINSON
J. Nat. Med. Ass. 48, 30 (1956)
- NARNETT, B.S. Brit. med. J. 1955, 1458
- RODIN, A.E. and D.M. ROBERTSON
Arch. Path. (Chicago) 66, 170 (1958)
- SCHOLZ, O. und E. KRETZSCHMAR
Klin. Wschr. 36, 38 (1958)
- SHAY, H. and H. SIPLET
Gastroenterology 1957, 571
- STEIN, A.A. and A.W. WRIGHT
J. Amer. Med. Ass. 161, 508 (1956)
- SUSSMAN, R.M. and R. SUMMER
New Engl. J. Med. 253, 499 (1955)
- WHITFIELD, A.G.W.
Brit. Med. J. 1955/I, 785. Zit. nach KLEINSORGE, H. und K. RÖSNER: Die Phenothiazinderivate in der Medizin. VEB Gustav Fischer, Jena 1958
- WINKELMAN, N.W. jr.
J. Amer. Med. Ass. 155, 18 (1954)
- WIRTH, W. Langenbecks Arch. klin. Chir. 279, 732 (1954)
Zur Pharmakologie von Megaphen. Medizin und Chemie 5, 281 (1956)

ANHANG

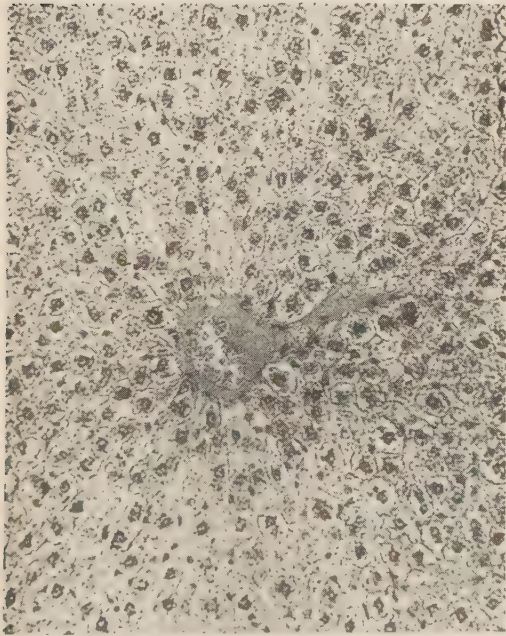


Abbildung 1

170 g schwere Albinoratte der Gruppe C. Gesamtdosis 5 mg Megaphen. In der Mitte des Bildes eine Zentralvene. Wabige Auflockerung der Leberzellen und Verwischung der Balkenstruktur.

Hämatoxylin-Eosin

Vergr. 1 : 220

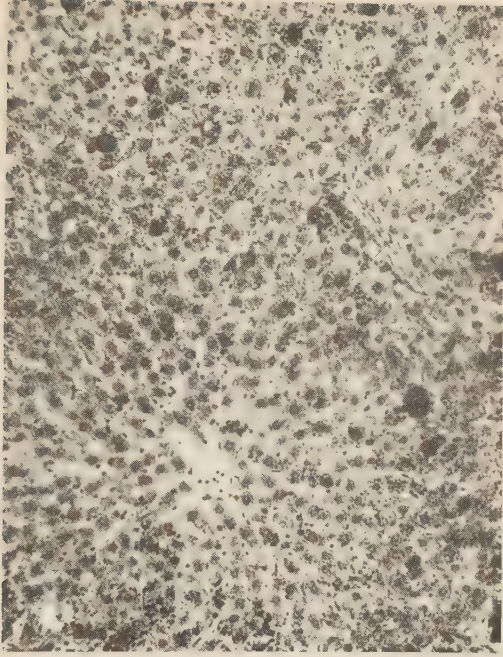


Abbildung 2

200 g schwere Ratte der Gruppe F. Gesamtdosis 18 mg Megaphen. Groß- und feintropfige Verfettung der Leberzellen vorwiegend in der Läppchenperipherie. In der Mitte des Bildes eine Zentralvene.

Sudan III - Hämatoxylin

Vergr. 1 : 130

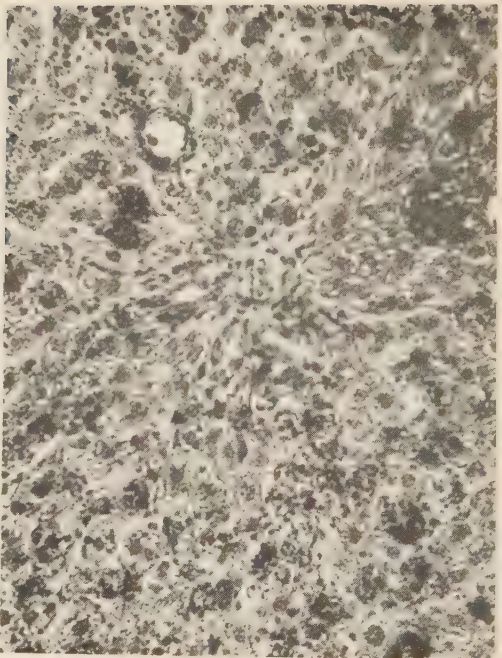


Abbildung 3

Leber einer 180 g schweren Ratte der Gruppe G. Gesamt-dosis 31 mg Megaphen. Dekapitation erst 48 Stunden nach der letzten Injektion. Fein- bis mitteltröpfige Verfettung fast des gesamten Leber-läppchens.

Sudan III - Hämatoxylin

Vergf. 1 : 220

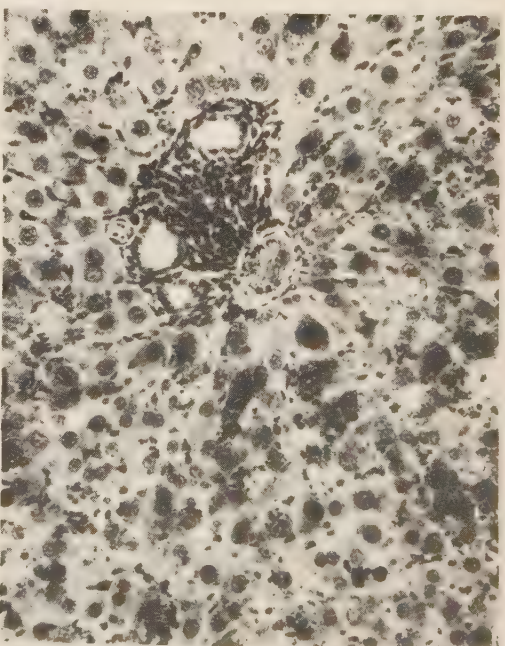


Abbildung 4

Leber einer 200 g schweren Ratte der Gruppe H. Gesamt-dosis 39 mg Megaphen. Dekapitation 24 Stunden nach der letzten Injektion. Ziemlich starke Verfettung. Auflocke-rung der Balkenstruktur. Einzelne Leberzellnekrosen. Viele doppelkernige Zellen. In der Mitte des Bildes ein infiltrierte periportales Feld.

Sudan III - Hämatoxylin

Vergf. 1 : 220

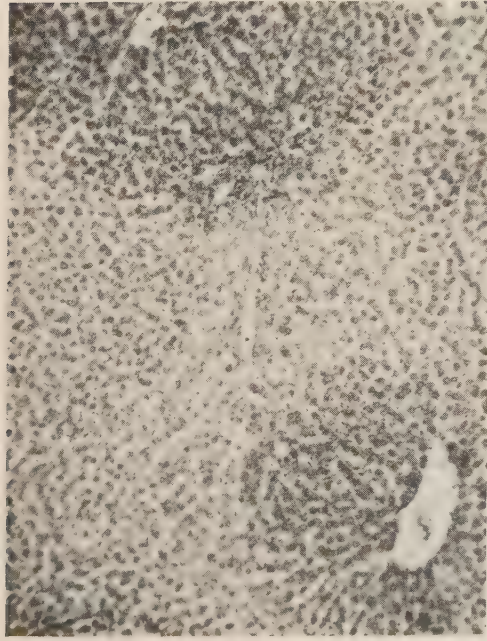


Abbildung 5

Leber einer 170 g schweren Ratte der Gruppe J. Gesamtdosis 37, 5 mg Megaphen. Die Struktur der Leberzellbalken ist hier besser erhalten. Vermehrung der PAS-positiven Substanzen im Lappchenzentrum. Links unten im Bild eine Zentralvene.

PAS-Hämatoxylin

Vergr. 1:100

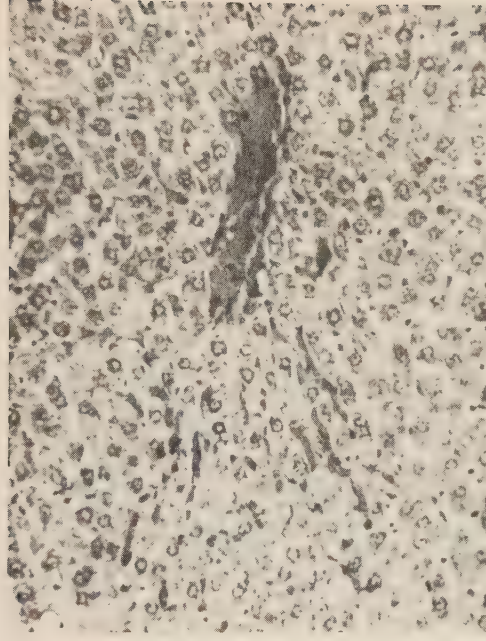


Abbildung 6

Leber einer 220 g schweren trächtigen Ratte der Gruppe M. Gesamtdosis 37, 5 mg Megaphen innerhalb 15 Tagen. Starke Erweiterung der Zentralvene und der angrenzenden Lebersinusoiden im Lappchenzentrum. Wabige Struktur der Lebersinusoiden.

Hämatoxylin-Eosin

Vergr. 1:200

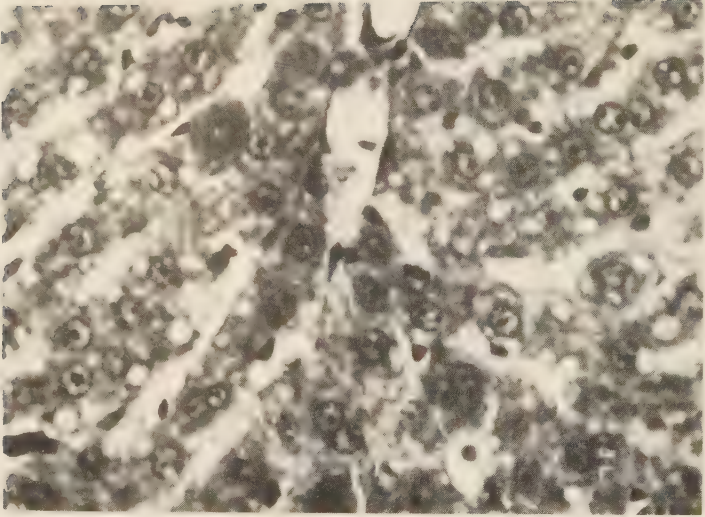


Abbildung 7

Leber einer 250 g schweren trächtigen Ratte der Gruppe M. Gesamtdosis 37,5 mg Megaphen. Die vakuolige Degeneration der Leberzellen und die Struktur der Leberzellbalken sind gut zu erkennen. Die Kerne der Leberzellen haben teilweise mehrere Nucleoli.

Hämatoxylin-Eosin

Vergr. 1:500

Lebenslauf

Am 24. Januar 1934 wurde ich als Sohn des Ahmed Moayer und seiner Ehefrau Ghamar in Rescht im Iran geboren.

Ich besuchte dort zunächst 6 Jahre lang die Volksschule Omid und weitere 6 Jahre lang das Gymnasium ebenfalls in meiner Heimatstadt Rescht. Hierbei war ich zunächst 5 Jahre lang im Schahpur-Gymnasium und das letzte Jahr im Schah-Reza-Pahlewi-Gymnasium.

Nach bestandenerm Abitur studierte ich ein halbes Jahr an der Teheraner Universität Philosophie.

Im Sommersemester 1953 begann ich dann mein Medizin-Studium in Deutschland an der Universität Mainz. Hier legte ich auch im Sommersemester 1955 mein Physikum mit der Note "sehr gut" ab. Nach einem klinischen Semester habe ich mich an die Medizinische Fakultät der Universität München umimmatrikuliert. Die weiteren 5 klinischen Semester studierte ich hier in München und habe am 31. Januar 1959 mein Medizinisches Staatsexamen in München mit dem Prädikat "sehr gut" bestanden.

Nach meinem Staatsexamen arbeitete ich zunächst einige Monate an der I. Universitäts-Frauenklinik in München und am Pathologischen Institut der Universität München. Zur Zeit bin ich am Städtischen Krankenhaus in Landshut tätig.

